INSTITUT FÜR NFUROPATHOLOGIF

Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg Tel.+49 (0)391 67 15825, Fax +49 (0)391 67 13300 christian.mawrin@med.ovqu.de

1. Leitung

Professor Dr. med. Christian Mawrin

2. Hochschullehrer

Professor Dr. med. Christian Mawrin PD Dr. rer. nat. habil. Elmar Kirches

3. Forschungsprofil

- 1) Das mitochondriale Protein Frataxin im ALS-Mausmodell
- 2) Rolle von mTORC1 und seine pharmakologische und gentechnische Manipulierbarkeit in Meningeomen
- 3) Differentielle Expression und Bedeutung einzelner miRNAs in Meningeomen unterschiedlicher WHO-Grade
- 4) Einfluss von Stoffwechselparametern und mTOR-Komplexen für die Migration von Tumorzellen
- 5) Mitochondriale Dysfunktion in Mitochondriopathien und neurodegenerativen Erkrankungen

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Dr. Elmar Kirches

Förderer: Deutsche Krebshilfe; 01.01.2010 - 31.12.2012

Die Bedeutung des mTORC1/S6K-Signalweges für Zellwachstum und -proliferation humaner Meningeome Meningeome sind häufige intrakranielle oder intraspinale Tumoren, die eine hohe Rezidivneigung aufweisen. Während 80% der Meningeome sich als benigne Tumoren darstellen, entfällt ein weiterer Anteil auf klinisch aggressive atypische (15-20%) bzw. anaplastische (2-3%) Meningeome. Letztere haben eine sehr schlechte Prognose; effektive Therapiestrategien zur Behandlung anaplastischer Meningeome fehlen bisher weitestgehend. Die biologischen Faktoren für die Aggressivität dieser Tumorgruppe sind bisher ebenfalls nur ungenügend bekannt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, daß die Aktivierung des Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signalwegs eine bedeutende Rolle spielt. Wichtige, diesem Signalweg nachgeschaltete Kaskaden verlaufen über mTOR (mammalian target of rapamycin). Tatsächlich ist bereits eine Überexpression von S6K, einer mTORC1-abhängigen Kinase, in malignen Meningeomen beschrieben worden. Das Projekt untersucht an benignen, atypischen und malignen Meningeomen Expression und funktionelle Aktivierung (Phosphorylierung) mTORC1-abhängiger Proteine (S6K, 4E-BP1, S6-ribosomales Protein) und deren mögliche prognostische Bedeutung. Unter Verwendung benigner und maligner Meningeomzelllinien soll weiterhin die Regulation des mTORC1-Signalweges durch verschiedene Wachstumsfaktoren, sowie die Bedeutung für Zellwachstum (Volumenzunahme) und Proliferation (DNA-Synthese) ermittelt werden. Um eine therapeutische Beeinflussbarkeit von mTORC1 zu testen, wird an Nacktmäusen mit xenotransplantierten humanen, malignen Meningeomzellen nach Anwendung des mTOR-Inhibitors Temsirolimus (Torisel), sowie nach stabiler genetischer Ausschaltung von p70S6K, die

Tumorentwicklung im Kleintier-MRT zu verschiedenen Zeitpunkten, sowie histologisch nach Tötung der Tiere bestimmt.

Projektleiter: Dr. Elmar Kirches

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2011 - 31.12.2013

Die Bedeutung von microRNA-145 bei Meningeomen

Meningeome, Tumore der Hirnhäute, gehören zu den häufigsten primären Tumoren innerhalb des Schädels. Obwohl sie in den meisten Fällen biologisch gutartig sind, besitzen sie dennoch ein erhebliches Rezidiv-Risiko nach einer Operation. Außerdem gibt es einen kleinen Anteil maligner Formen, die in das Hirngewebe einwachsen können und eine schlechte Überlebensprognose bedeuten. Die Inaktivierung des lange bekannten Gens NF2 scheint im Zuge der Tumorentstehung eine große Rolle zu spielen, erklärt jedoch nicht die seltene Weiterentwicklung zu atypischen oder malignen Formen mit schlechter Prognose. Das kleine RNA-Molekül miRNA-145 könnte für diesen Prozess eine Rolle spielen. Seine potenzielle Bedeutung bei der Unterdrückung des Tumorwachstums wird im Projekt untersucht, microRNAs (miRNAs) sind besonders kleine RNAs, deren Bedeutung erst in den letzten 10 Jahren erkannt wurde. Sie kodieren nicht für Peptide. Jede miRNA hemmt jedoch die Bildung einer Serie zellulärer Proteine, in deren Genen bestimmte Zielstrukturen für die betreffende miRNA vorliegen. Zwar können solche Zielstrukturen durch eine Computeranalyse abgeschätzt werden, eine gute Vorhersage der Hemmwirkung in lebenden Zellen ist dennoch nicht möglich. Aus diesem Grunde geschieht die Aufklärung der Wirkung einer miRNA experimentell. In den letzten Jahren wurde zunehmend erkannt, dass manche dieser Moleküle als Onkogene (Tumor-fördernde Gene), andere als Tumorsuppressorgene (Tumor-hemmende Gene) eine Rolle spielen können. Die miRNA-145 steht in starkem Verdacht, bei verschiedenen Tumortypen eine Suppressorfunktion auszuüben. Aufgrund erster Vorbefunde am Institut für Neuropathologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg haben wir die Hypothese, dass der Verlust der Tumor-hemmenden miRNA-145 beteiligt ist an der erhöhten Aggressivität atypischer und maligner Meningeome. Falls dies zutrifft, könnte es zur Erkennung neuer therapeutischer Angriffspunkte beitragen. Die Wilhelm-Sander-Stiftung fördert an unserem Institut ein Projekt, das an Meningeom-Zellkulturen die Rolle dieser miRNA analysiert für Zellwachstum und -teilung, für die Fortbewegung von Zellen auf Oberflächen und ihr Einwachsen in Hirngewebe, sowie für die Resistenz der Tumorzellen gegen Apoptose, eine Form des Zelltodes, die für Chemotherapeutika eine wesentliche Rolle spielt. Ausgehend von einigen validierten Ziel-Eiweißen der miR-145 soll ermittelt werden, über welche Signalmechanismen die genannten biologischen Prozesse beeinflusst werden und ggf. sollen weitere Ziel-Proteine ermittelt werden. An Nacktmäusen soll überprüft werden, ob implantierte Meningeomzellen langsamer im Schädel der Tiere zu Meningeomen auswachsen, wenn die verlorene miR-145 der Tumorzellen durch genetische Manipulation ersetzt wurde.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Busse, Stefan; Bernstein, Hans-Gert; Busse, Mandy; Bielau, Hendrik; Brisch, Ralf; Mawrin, Christian; Müller, Susan; Sarnyai, Zoltán; Gos, Tomasz; Bogerts, Bernhard; Steiner, Johann

Reduced density of hypothalamic VGF-immunoreactive neurons in schizophrenia - a potenial link to impaired growth factor signaling and energy homeostasis

In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., Bd. 261.2011,

insges. 10 S.; 2011 [Imp.fact.: 3,637]

Frullanti, Elisa; Berking, Carola; Harbeck, Nadia; Jézéquel, Pascal; Haugen, Aage; Mawrin, Christian; Parise Jr., Orlando; Sasaki, Hidefumi; Tsuchiya, Norihiko; Dragani, Tommaso A.

Meta and pooled analyses of FGFR4 Gly388Arg polymorphism as a cancer prognostic factor

In: European journal of cancer prevention. - Hagerstown, Md.: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 20.2011, 4, S. 340-347;

Link unter URL; 2011 [Imp.fact.: 2,536]

Gehring, Sonja; Tapia-Pérez, Jorge Humberto; Kirches, Elmar; Firsching, Raimund; Keilhoff, Gerburg; Schneider,

Thomas; Mawrin, Christian

Cytotoxic effects of statins and thiazolidinediones on meningioma cells

In: Journal of neuro-oncology. - Dordrecht: Springer, ISSN 0167-594x, Bd. 102.2011, 3, S. 383-393; Link unter URL; 2010 [Imp.fact.: 2,929]

Kirches, Elmar

LHON: mitochondrial mutations and more

In: Current genomics. - Hilversum: Bentham Science Publ., Bd. 12.2011, 1, S. 44-54; Link unter URL; 2011

[Imp.fact.: 2,487]

Kirches, Elmar; Andrae, Nadine; Hoefer, Aline; Kehler, Barbara; Zarse, Kim; Leverkus, Martin; Keilhoff, Gerburg; Schönfeld, Peter; Schneider, Thomas; Wilisch-Neumann, Annette; Mawrin, Christian

Dual role of the mitochondrial protein frataxin in astrocytic tumors

In: Laboratory investigation. - New York, NY: Nature Publ. Group, Bd. 91.2011, 12, S. 1766-1776; Link unter URL; 2011 [Imp.fact.: 4,405]

Neumann, Manfred; Klar, S.; Wilisch-Neumann, Annette; Hollenbach, Eike; Kavuri, Shyam; Leverkus, Martin; Kandolf, Reinhard; Brunner-Weinzierl, Monika Christine; Klingel, Karin

Glycogen synthase kinase-3[beta] is a crucial mediator of signal-induced RelB degradation In: Oncogene. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 30.2011, 21, S. 2485-2492; Link unter URL; 2011 [Imp.fact.: 7,414]

Petermann, Astrid; Haase, Daniela; Wetzel, Andrea; Balavenkatraman, Kamal K.; Tenev, Tencho; Gührs, Karl-Heinz; Friedrich, Sabrina; Nakamura, Makoto; Mawrin, Christian; Böhmer, Frank-D.

Loss of the protein-tyrosine phosphatase DEP-1/PTPRJ drives meningioma cell motility In: Brain pathology. - Oxford: Blackwell, Bd. 21.2011, 4, S. 405-418; Link unter URL; 2011 [Imp.fact.: 4,741]

Schindler, Genevieve; Capper, David; Meyer, Jochen; Janzarik, Wibke; Omran, Heymut; Herold-Mende, Christel; Schmieder, Kirsten; Wesseling, Pieter; Mawrin, Christian; Hasselblatt, Martin; Louis, David N.; Korshunov, Andrey; Pfister, Stefan; Hartmann, Christian; Paulus, Werner; Reifenberger, Guido; Deimling, Andreas von Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 121.2011, 3, S. 397-405; Link unter URL; 2011 [Imp.fact.: 7,695]

Steiner, Johann; Walter, Martin; Gos, Tomasz; Guillemin, Gilles J.; Bernstein, Hans-Gert; Sarnyai, Zoltán; Mawrin, Christian; Brisch, Ralf; Bielau, Hendrik; Meyer zu Schwabedissen, Louise; Bogerts, Bernhard; Myint, Aye-Mu Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission?
In: Journal of neuroinflammation. - London: BioMed Central, Bd. 8.2011, insges. 9 S.; Abstract unter URL; 2011 [Imp.fact.: 5,785]

Tammer, Ina; Tintelnot, Kathrin; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.; Mawrin, Christian; Scherlach, Cordula; Schlüter, Dirk; König, Wolfgang

Infections due to Pseudallescheria/Scedosporium species in patients with advanced HIV disease: a diagnostic and therapeutic challenge

In: International journal of infectious diseases. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 15.2011, 6, S. 422-429; Abstract unter URL; 2011

Tapia-Pérez, Jorge Humberto; Kirches, Elmar; Mawrin, Christian; Firsching, Raimund; Schneider, Thomas Cytotoxic effect of different statins and thiazolidinediones on malignant glioma cells In: Cancer chemotherapy and pharmacology. - Berlin: Springer, Bd. 67.2011, 5, S. 1193-1201; 2011 [Imp.fact.: 2,759]